

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 12 月 16 日 (16.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/108204 A1

(51) 国際特許分類: A61M 37/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008514

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 10 日 (10.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-165250 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
メドレックス (MEDRX CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692702
香川県東かがわ市松原 1055 番地 Kagawa (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 前之園 信也

(MAENOSONO, Shinya) [JP/JP]; 〒2270038 神奈川県横浜市青葉区奈良 5-21-18 Kanagawa (JP). 鈴木 康 (SUZUKI, Yasushi) [JP/JP]; 〒1730026 東京都板橋区中丸町 53-15-1007 Tokyo (JP). 秋友 比呂志 (AKITOMO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1240021 東京都葛飾区細田 4-8-14-101 Tokyo (JP). 濱本 英利 (HAMAMOTO, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒7710207 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿 40-24 Tokushima (JP). 石橋 賢樹 (ISHIBASHI, Masaki) [JP/JP]; 〒7720001 徳島県鳴門市撫養町黒崎字清水 92-1 Tokushima (JP).

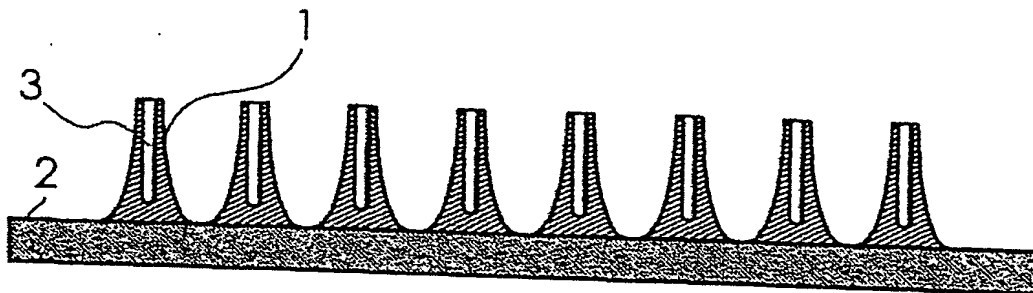
(74) 代理人: 小谷 悦司, 外 (KOTANI, Etsuji et al.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島 2 丁目 2 番 2 号 ニチメンビル 2 階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING PAD BASE FOR TRANSDERMAL DRUG ADMINISTRATION, PAD BASE FOR TRANSDERMAL DRUG ADMINISTRATION AND NEEDLE

(54) 発明の名称: 経皮投薬用パッドベースの製造方法及び経皮投薬用パッドベース、並びに注射針



(57) Abstract: In the conventional micropatch method, the skin is pricked with solid needles, and vibration is applied by means of a vibrator so as to increase the needle-skin interstice to thereby accomplish drug administration. In the invention, there are provided a pad base for transdermal drug administration whereby transdermal administration of a medicinal drug can be accomplished without need to apply vibration, and provided a process wherein the pad base can easily be produced. One end of each of metal thin wires is immersed in the vertical direction in a synthetic resin raw material solution so as to cause the synthetic resin raw material solution to adhere to the circumference of the metal thin wires. The synthetic resin raw material solution is hardened, and thereafter the metal thin wires are pulled out. Thus, there can be obtained a structure comprising adherent substrate (2) and, disposed erect on the skin side surface thereof, microneedles (1) being tubular and having bell-bottom outer wall. Medicinal drug charged in the hollow portion (3) of microneedles (1) can be injected in the skin, thereby effecting transdermal drug administration. Further, the microneedles (1) are resistant to breaking off because of the bell-bottom shaping.

(57) 要約: 従来のマイクロパッチ法は中実の針で穿刺し、バイブレーション装置により振動させて皮膚との隙間を広げて薬剤を投与するものである。そこで本発明は、振動させなくても薬剤を皮膚内に投与することのできる経皮的とする。合成樹脂原料溶液に金属製細線の一方端を縦方向に浸漬して金属製細線周りに合成樹脂原料溶液を付着させ、合成樹脂原料溶液を硬化させた後、金属製細線を引き抜く。貼付基材 2 における皮膚側面に、管状でその外皮投薬に供することができる。また微細針 1 は裾広がりであるから折れ難い。



ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

経皮投薬用パッドベースの製造方法及び経皮投薬用パッドベース、並びに注射針

技術分野

本発明は、生体に作用する薬剤を生体内に経皮的に投与する際に用いる経皮投薬用パッドベース、及びその製造方法、並びに注射針に関するものである。尚該パッドベースとは、経皮投薬用パッドにおける薬剤の経皮的投与を担う部分であり、経皮投薬用パッドとはこのパッドベースをその反皮膚側面から例えば粘着シートで覆ったもの等であって、使用にあたってはパッドベース面を皮膚に貼り付ける様にする。

背景技術

皮膚は身体を保護するバリアーとしての機能を担っており、生体内への異物の侵入を阻止している。殊に、異物と直接接触する再外層の角質層は、バリアーとしての役割が大きい。尤も、生体外の異物と直接接触するという点では消化管も同じであるが、消化管には皮膚のような角質層といったバリアーがなく、むしろ生体外の異物、すなわち食物から栄養成分を積極的に取り込む機能を有する栄養吸収細胞から構成され、この点で両者は大きく異なる。

一方において皮膚は生体外に排出する機能（不感蒸泄機能）も有しており、この様に皮膚は単純な保護膜というのではなく、物質が透過する調節機能を有する器官であると考えられる。

ところで生体への薬剤の投与手法としては、筋肉注射や経口からの投与、また座剤による結腸からの投与が知られているが、上記の様な皮膚の機能に着目し、皮膚から投与する経皮吸収法が提案されている。この経皮吸収法によれば殆ど無痛であり、投薬のコントロールが容易で副作用も生じ難く、また投与形態の利便性から患者の QOL(Quality Of Life)も飛躍的に向上することが期待される。そして経皮吸収型

医薬品としてはニトログリセリンを始めとし、硝酸イソソルビド、エストラジオール、ツロブテロール、ニコチン、クロニジン、スコポラミン、フェンタニル、リドカインなどが開発されるに至っている。

上記経皮吸収型製剤の登場によって薬剤の経皮吸収の研究が進み、この進展に伴ってどの様にしても経皮吸収させることができない薬剤が多くあることが判った。

そこで、これまでの様に薬剤を角質層から皮膚内へ単純に拡散・吸収させるという手法ではなく、次世代の経皮吸収法として、細胞内への遺伝子導入に用いられるエレクトロポレーション (Electroporation) の手法を利用し、皮膚に瞬間的に極微小な穿孔を開けることで薬剤を導入する方法や、電気泳動の技術を用いてイオン化した薬剤を皮膚へ導入するイオンフォーレーシス (Iontophoresis) といった方法、またこれらを組み合わせた投与方法が考案された。

更に、エレクトロポレーションと同様に皮膚に微小な穿孔を開ける手段として、無数の小さな針がついたパッドを皮膚に当て、その刺針部位から薬剤を注入するマイクロパッチ (MicroPatch) という方法が提案された。

マイクロパッチ法についてより詳しく説明すると、このマイクロパッチ法で用いる経皮投薬用パッドは、ピラミッド型に尖った $10 \sim 50 \mu\text{m}$ の太短い中実の針 (シリコン、金属、あるいはプラスチック製) 複数本と、薬液槽であるリザーバーを備えたものであり、使用に際しては上記針を皮膚に刺した状態とし、この針と皮膚との接触面をバイブレーション装置 (100MHz \sim 2000MHz) で揺さぶることにより隙間を広げ、この皮膚の極微小穿孔箇所から上記リザーバーよりの薬液を皮内へ侵入させる様にしたものである (例えば、米国特許第 6,183,434 号参照)。

このマイクロパッチ法による投与薬剤としては、インスリン、モルヒネ、 α -インターフェロン、副甲状腺ホルモン、エリスロポイエチン等が開発されており (Altea Therapeutics 社、アトランタ、米国)、インスリンなどは既に臨床試験の第 1 相に入り、実用化に向けた研究が進んでいる。

投与方法としてはその他に、上記方法とは対照的な無針注射法も提案されており、具体的には注射液に高圧をかけて皮下に投与方法、あるいは薬剤の粉体をそのまま高圧ガスをかけて皮下に打ち込む高圧ガスを使用する方法等が提案され、実際にその一部は既に商品化されている。

これらいずれの投与方法も一長一短があるものの、マイクロパッチ法は専用の機器を必要とせず、誰もが容易に使用できるという観点からすると優れた方法である。

発明の開示

上述の様にマイクロパッチ法は中実の針で穿刺し、この針と皮膚の隙間から薬剤を注入するものであることから、この注入にあたってはバイブレーション装置により振動させることが必要であり、この為の電源等が必須であることから、より簡便な手法が望まれる。

そこで本発明は上記の様な事情に着目してなされたものであって、その目的は、マイクロパッチ法において振動させなくても薬剤を皮膚内に投与方法することのできる経皮投薬用パッドベースを提供することにある。またこの様な経皮投薬用パッドベースを容易に得ることのできる製造方法を提供することを目的とする。

また通常の注射針において痛みを和らげる為に、細いものが要望されているが、あまりに細いと折れる懸念があり、仮に折れると、皮膚内に残存して生体に悪影響を及ぼす懸念がある。

そこで本発明の注射針においては、針が容易に折れることにならないものを提供することを目的とする。

本発明に係る経皮投薬用パッドベースは、皮膚への貼付基材における皮膚側面に微細針を立設したものであって、前記微細針が中空の管状体であり、その外壁が前記貼付基材に向かって裾広がりになったものであることを特徴とする。

上記の如く微細針自身が中空の管状物であるから、この中空部分に投与方法（液状の薬剤等）を充填しておくことで、このパッドベースを有する経皮投薬用パッド

を皮膚に貼付した際、上記微細針が皮膚に刺さり、該微細針内の薬剤が皮膚内に投与されることとなる。しかも微細針は裾広がりになくなっているから折れ難く、微細針が皮膚内に残存する懸念が少ない。この様に本発明の経皮投薬用パッドベースによれば、従来の様に針と皮膚との接触面を揺さぶって隙間を広げるという操作を行わなくても投与でき、従ってパイプレーション装置やその電源等が不要であり、より簡便に薬剤を投与できる。

そして上記の様な経皮投薬用パッドベースを製造することのできる本発明に係る方法は、合成樹脂原料溶液に金属製細線の一方端を縦方向に浸漬して該金属製細線周りに前記合成樹脂原料溶液を付着させ、該合成樹脂原料溶液を硬化させた後、前記金属製細線を引き抜いて管状の前記微細針を形成することを特徴とする。また前記金属製細線が複数本であり、前記微細針が複数形成される様にしても良い。尚上記「硬化」とは、合成樹脂原料溶液の溶媒が蒸発して原料樹脂成分が析出する場合や、液状原料樹脂成分を反応させて固化する場合等を含む。

上記の方法により、裾広がりに太くなった微細針が得られる機構について説明すると、例えば合成樹脂原料溶液として、合成樹脂を溶媒に薄めに溶解したものをを用い、これに金属製細線の一方端を縦方向に浸漬した状態で上記溶媒を蒸発させると、金属製細線のない箇所の原料溶液の液面が次第に下がると共に、金属製細線の周りでは当初の液面の位置に原料溶液が付着して残る様になって上記下がった液面に向かって裾広がりの形状を呈することとなる。この様にして溶媒の蒸発により硬化した合成樹脂は、金属製細線の部分が穴となって裾広がりの管状体（微細針）を形成することとなる。

また合成樹脂として熱可塑性樹脂を用いた場合には、加熱溶融した樹脂である合成樹脂原料溶液に金属製細線の一方端を浸漬し、合成樹脂原料溶液の液面が金属製細線の部分においてせり上がる様な形体とし、この状態で硬化する。尚金属製細線周りに合成樹脂原料溶液がせり上がる様に付着させる手法としては、金属製細線を合成樹脂原料溶液に一旦深めに漬けてから上昇させる方法、金属製細線の一方端を

漬けた状態で合成樹脂原料溶液を振動させて金属製細線表面に該溶液を伝い上げさせる方法、また合成樹脂原料溶液の粘度を適当に調整し、自然に該溶液が伝い上がる様にする方法等がある。そして樹脂の硬化後、金属製細線を引き抜くと、該金属製細線の部分が穴となって裾広がりの管状体（微細針）を形成することとなる。

前記合成樹脂原料溶液における合成樹脂材料としては、ポリプロピレン、ポリウレタン、アラミド、含フッ素ポリイミド等が挙げられ、殊に生分解性樹脂が好適である。

前記微細針が生分解性樹脂からなるものであれば、仮に微細針の先端等が欠けて皮膚内に残存する様なこととなっても、生分解性樹脂からなる微細針は生体内で分解され、生体に悪影響を殆ど及ぼさない。また前記微細針が生分解性樹脂と投与薬剤からなるものであれば、上記と同様に欠けて皮膚内に残存することとなっても生体内で分解され、生体に悪影響を殆ど及ぼさない上、微細針自身が生体で解ける（分解する）ことによって薬剤が投与されることにもなる。

生分解性樹脂としては、ポリ乳酸、ポリエチレンサクシネート、ポリブチレンサクシネート・アジペート、ポリブチレンサクシネート・カーボネート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリエステルカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシブチレート、マントリオース、セルロース、酢酸セルロース、コラーゲン、並びにこれらの混合物が推奨され、殊にポリ乳酸、または乳酸とグリコール酸の共重合体であることが好ましい。例えば、乳酸・グリコール酸共重合体は、医薬品として既に使用されており、組織内で加水分解されて乳酸になり、徐々に消失する。

更にポリ乳酸の場合にその分子量が100000～500000であるもの場合は、製造にあたって上記金属製細線への付着量が適当なものとなり、また樹脂の硬化後における上記金属製細線の引き抜き性が良く、出来上がりの膜（管状物）の品質も優れていることから、より好ましい。

尚前記合成樹脂原料溶液として、生分解性樹脂に投与薬剤を添加したものをを用い

ても良い。

また本発明に係る注射針は、注射針の針部分の外壁が、注射針におけるシリンジとの接続箇所に向かって裾広がり太くなったものであることを特徴とする。この様に針部分の外壁が裾広がり太くなっているから折れ難く、皮膚内に残存する懸念が少ない。

図面の簡単な説明

図1：本発明に係る経皮投薬用パッドベースにおける微細針の中空部の形状を説明する為の断面図である。

図2：本発明の一実施形態に係る経皮投薬用パッドベースを表す図である。

図3：(a)は例10の経皮投薬用パッドベースにおける微細針の顕微鏡写真で、(b)はその模式図ある。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明に係る経皮投薬用パッドベース及びその製造方法に関して、例を示す図面を参照しつつ具体的に説明するが、本発明はもとより図示例に限定される訳ではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

先ず本発明に係る経皮投薬用パッドベースの製造方法の一例について説明する。

合成樹脂原料溶液として例えばポリ乳酸をクロロホルムに溶解したものを準備する。浅めの金属製バットに上記原料溶液を注ぎ入れ、これに複数の金属製細線の一方端をそれぞれ縦方向に浸漬し、これら金属製細線の周表面に上記原料溶液を付着させる様にする。溶媒であるクロロホルムを乾燥により除去し、これにより金属製細線の周表面に原料溶液が付着した状態で原料溶液液面を下げ、ポリ乳酸を硬化させる。その後この硬化したポリ乳酸から金属製細線を引き抜き、金属製バットから取り出す。

これにより図2〔(a)：本発明の一実施形態に係る経皮投薬用パッドベースを表す断面図、(b)：該パッドベースの上面図〕に示す様な経皮投薬用パッドベースが得られる。得られたパッドベースは、多数の微細針1が貼付基材2に立設したものであり、該微細針1は皮膚面側が開口した有底円筒状で、その外壁が貼付基材2に向かって裾広がりになって太くなっている。尚図2(a)における上側が皮膚への貼付面となる。また図2では微細針1と貼付基材2が別体に構成されたものの様に描かれているが、上述の製造方法から分かる様にこれらは一体成形で製造されたものである。

経皮投薬用パッドとしては、上記パッドベースの反皮膚面側(図2(a)における下側)から粘着シートを覆ったものが挙げられ、この粘着シートによって皮膚に貼り付けて用いる。もしくは粘着剤なしで皮膚に押さえつけることによって針を刺して注射の様に中空部分より薬剤を送り込み投薬する場合もある。

使用にあたっては、予め薬液容器から薬液を吸い取る様にして微細針1の中空部3に充填しておき、このパッドベースを備えた経皮投薬用パッドを皮膚に貼付する。貼付基材2に圧力をかけることにより、微細針1が生体内に穿刺されると共に微細針1の先端から中空部3内の薬液が生体内に注入される。尚微細針1の管内(中空部3内)に充填する投与薬剤としては、液状、クリーム状、ゲル状、懸濁液状、粉末状のいずれであっても良く、経皮的な投与に適さない薬剤を除き、実質的に制限されるものではない。

また微細針1の中空部3の深さとしては図2に示すよりも深いものであっても良い。具体的には図1〔微細針の中空部の形体を説明する為の断面図〕の(b)に示す様に、微細針1の高さHと中空部3の深さLが同じもの〔 $H=L$ (全中空型：TYPE 2)〕、図1の(c)に示す様に貼付基材2の厚みhの途中まで中空部3が至るもの〔 $H < L < H + h$ (半貫通型：TYPE 3)〕、図1の(d)に示す様に中空部3が貼付基材2を貫通するもの〔 $H + h = L$ (全貫通型：TYPE 4)〕であっても良い。尚図2のものは図1の(a)に示す様に、微細針1の高さHよりも中空部3

の深さ L が浅いものである〔 $H > L$ （半中空型：TYPE 1）〕。尤も微細針1と貼付基材2が一体成形により作製されたものは、微細針1と支持部2を明確に分ける境界を定義しにくい、ここでは曲率が無限大、即ち平面状の部分を境界面としてこの平面上以下の部分を貼付基材2、ここから立設する部分を微細針1と言うこととする。

複数の微細針1を備えるパッドベースにおける各微細針1の中空部3の深さとしては、図2に示す様に全て同じとしても良く、或いは異なる深さのものを組み合わせても良い。また上記TYPE 4の様に（図1（d））、中空部3が微細針1から貼付基材2を貫通するものの場合は、貼付基材2の反皮膚側面に薬剤収容槽を設けておき、ここから薬剤を供給して連続的に薬剤投与を行える様にしても良い。

本発明の一実施形態に係る注射針としても、上記と同様に、合成樹脂原料溶液に金属製細線の一方端を縦方向に浸漬して該金属製細線周りに前記合成樹脂原料溶液を付着させ、該合成樹脂原料溶液を硬化させた後、前記金属製細線を引き抜いて管状の針部分を形成すると良い。この様にして得られた注射針の針部分はその外壁が裾広がりとなる。

本発明に係る経皮投薬用パッドベースによれば、微細針が裾広がりに太くなっているから折れ難く、従って微細針を皮膚内に残存させる懸念が少ない。また微細針の中空部に薬剤を充填可能であるので、この薬剤を充填した微細針を皮膚に穿刺することで、バイブレーション装置等を用いずとも薬剤を皮膚内に投与することができ、簡便である。

また本発明に係る経皮投薬用パッドベースの製造方法によれば、管状の微細針が貼付基材から立設し、且つ微細針の外壁が貼付基材に向かって裾広がりに太くなったものを容易に作製することができる。

本発明に係る注射針によれば、針部分が折れ難く、皮膚内に残存する懸念が少ない。

〔実施例〕

<例 1～3>

微細針を成形する為の型材として、長さ約 30 mm、太さ $\phi 280 \mu\text{m}$ のステンレス鋼線（金属製細線）をゴム板に 2 mm 間隔で縦に 5 本、横に 6 本ずつ格子状に差し込んだものを作製した。次に、ステンレス鋼製の皿の底に上記型材のステンレス鋼線先端を垂直に接触させる様にし、このステンレス鋼製皿に分子量 101,700 のポリ乳酸のクロロホルム溶液（合成樹脂原料溶液）3 ml を注入した。これを静置し、自然乾燥によりクロロホルムを蒸発させ、これによりステンレス鋼線の周表面にポリ乳酸のクロロホルム溶液を付着させた状態で該溶液の液面を下げ、ポリ乳酸を固化させた。その後、ステンレス鋼線を抜き取り、ステンレス鋼製皿から取り出して経皮投薬用パッドベースを得た。尚上記ポリ乳酸のクロロホルム溶液におけるポリ乳酸の濃度として 5、6、7 wt% のものを調整し、それぞれについて得たパッドベースを例 1、2、3 とした。

上記例 1～3 はいずれも図 1 の（d）に示す様な形状の微細針を複数有する経皮投薬用パッドベースであった。

<例 4～6>

上記例 1～3 と同様の微細針の型材を用い、この型材のステンレス鋼線先端をステンレス鋼製皿の底に垂直に接触させた。該ステンレス鋼製皿に分子量 67,400 のポリ乳酸のクロロホルム溶液 3 ml を注入し、静置して自然乾燥することによりポリ乳酸を固化させた。その後、ステンレス鋼線を抜き取り、ステンレス鋼製皿から取り出して経皮投薬用パッドベースを得た。尚上記ポリ乳酸のクロロホルム溶液におけるポリ乳酸の濃度として 10、11、12 wt% のものを調整し、それぞれについて得たパッドベースを例 4、5、6 とした。

上記例 4～6 はいずれも図 1 の（d）に示す様な形状の微細針を複数有する経皮投薬用パッドベースであった。

<例 7～9>

上記例 1 ～ 3 と同様の微細針の型材を用い、この型材のステンレス鋼線先端をステンレス鋼製皿の底に垂直に接触させた。該ステンレス鋼製皿に分子量 258,700 のポリ乳酸のクロロホルム溶液 3 ml を注入し、静置して自然乾燥することによりポリ乳酸を固化させた。その後、ステンレス鋼線を抜き取り、ステンレス鋼製皿から取り出して経皮投薬用パッドベースを得た。尚上記ポリ乳酸のクロロホルム溶液におけるポリ乳酸の濃度として 1、2、3 wt% のものを調整し、それぞれについて得たパッドベースを例 7、8、9 とした。

上記例 7 ～ 9 はいずれも図 1 の (d) に示す様な形状の微細針を複数有する経皮投薬用パッドベースであった。

<例 10 ～ 12>

上記例 1 ～ 3 と同様の微細針の型材を用い、この型材のステンレス鋼線先端をステンレス鋼製皿の底面から少し空間を空ける様にしつつ該底に対して垂直に立てる様に配置した。分子量 101,700 のポリ乳酸（高分子量 PLA）のクロロホルム溶液に分子量 10,000 のポリ乳酸（低分子量 PLA）を上記高分子量 PLA の 0.1 重量部添加し、この混合溶液 3 ml を上記ステンレス鋼製皿に注入してステンレス鋼線の一方端が浸かる様にし、静置して自然乾燥することによりポリ乳酸を固化させた。その後、ステンレス鋼線を抜き取り、ステンレス鋼製皿から取り出して経皮投薬用パッドベースを得た。尚上記高分子量 PLA のクロロホルム溶液におけるポリ乳酸の濃度として 5、6、7 wt% のものを調整し、それぞれについて得たパッドベースを例 10、11、12 とした。

上記例 10 ～ 12 はいずれも図 1 の (c) に示す様な形状の微細針を複数有する経皮投薬用パッドベースであった。得られた例 10 における微細針の顕微鏡写真（倍率 40）を図 3 (a) に示す。また図 3 (b) にその模式図を示す。

<例 13 ～ 15>

上記例 1 ～ 3 と同様の微細針の型材を用い、この型材のステンレス鋼線先端をステンレス鋼製皿の底に対して隙間を空けつつ垂直に立てる様に配置した。分子量 6

7, 400のポリ乳酸（高分子量PLA）のクロロホルム溶液に分子量10,000のポリ乳酸（低分子量PLA）を上記高分子量PLAの0.1重量部添加し、この混合溶液3mlを上記ステンレス鋼製皿に注入し、該溶液にステンレス鋼線の一方端を漬けると共に該ステンレス鋼線表面にせり上がらせ、静置して自然乾燥することによりポリ乳酸を固化させた。その後、ステンレス鋼線を抜き取り、ステンレス鋼製皿から取り出して経皮投薬用パッドベースを得た。尚上記高分子量PLAのクロロホルム溶液におけるポリ乳酸の濃度として10、11、12wt%のものを調整し、それぞれについて得たパッドベースを例13、14、15とした。

上記例13～15はいずれも図1の（c）に示す様な形状の微細針を複数有する経皮投薬用パッドベースであった。

<例16～18>

上記例1～3と同様の微細針の型材を用い、この型材のステンレス鋼線先端をステンレス鋼製皿の底に対して隙間を空けつつ垂直に立てる様に配置した。分子量258, 700のポリ乳酸（高分子量PLA）のクロロホルム溶液に分子量10,000のポリ乳酸（低分子量PLA）を上記高分子量PLAの0.1重量部添加し、この混合溶液3mlを上記ステンレス鋼製皿に注入してステンレス鋼線の一方端を漬けると共に、該溶液をステンレス鋼線にせり上がらせ、静置して自然乾燥することによりポリ乳酸を固化させた。その後、ステンレス鋼線を抜き取り、ステンレス鋼製皿から取り出して経皮投薬用パッドベースを得た。尚上記高分子量PLAのクロロホルム溶液におけるポリ乳酸の濃度として1、2、3wt%のものを調整し、それぞれについて得たパッドベースを例16、17、18とした。

上記例16～18はいずれも図1の（c）に示す様な形状の微細針を複数有する経皮投薬用パッドベースであった。

尚上記例1～9を表1に、上記例10～18を表2にまとめて示すと共に、ポリ乳酸のクロロホルム溶液（合成樹脂原料溶液）のステンレス鋼線（金属製細線）へ

の付着性、及びポリ乳酸硬化後におけるステンレス鋼線の引き抜き易さについてのそれぞれの評価を記載する。

表 1

	PLAの 分子量	PLA濃度 (wt%)	金属細線へのPLA付着量 および膜品質	金属細線の引き抜き易さ
例 1	101,700	5	△	△
例 2	101,700	6	○	○
例 3	101,700	7	○	○
例 4	67,400	10	×	×
例 5	67,400	11	×	×
例 6	67,400	12	×	×
例 7	258,700	1	△	×
例 8	258,700	2	△	×
例 9	258,700	3	△	×

○：より良好

△：良好

×：やや不良

表 2

	高分子量PLA の分子量	高分子量 PLA濃度 (wt%)	金属細線へのPLA付着量 および膜品質	金属細線の 引き抜き易さ
例 1 0	101,700	5	△	○
例 1 1	101,700	6	○	◎
例 1 2	101,700	7	○	◎
例 1 3	67,400	10	×	×
例 1 4	67,400	11	×	×
例 1 5	67,400	12	×	×
例 1 6	258,700	1	△	×
例 1 7	258,700	2	△	×
例 1 8	258,700	3	△	×

- ◎：極めて良好
- ：より良好
- △：良好
- ×：やや不良

上述の如く例1～18において図1の(c)，(d)に示す様な微細針を有する経皮投薬用パッドベースが得られる。また上記例1～18のパッドベース（貼付基材及び微細針）はいずれもポリ乳酸で構成されているから、使用時に微細針が折れて皮膚内に残存しても、生分解されると予想される。

尚上記表1，2から分かる様に、ステンレス鋼線へのポリ乳酸の付着量や膜品質、またステンレス鋼線の引き抜きやすさの観点から、上記各例のうち例1～3，10～12がより好ましい。

請求の範囲

1. 皮膚への貼付基材における皮膚側面に微細針を立設した経皮投薬用パッドベースを製造する方法であって、

合成樹脂原料溶液に金属製細線の一方端を縦方向に浸漬して該金属製細線周りに前記合成樹脂原料溶液を付着させ、該合成樹脂原料溶液を硬化させた後、前記金属製細線を引き抜いて管状の前記微細針を形成することを特徴とする経皮投薬用パッドベースの製造方法。

2. 前記金属製細線が複数本であり、前記微細針が複数形成される請求項1に記載の経皮投薬用パッドベースの製造方法。

3. 皮膚への貼付基材における皮膚側面に微細針を立設した経皮投薬用パッドベースであって、

前記微細針が中空の管状体であって、その外壁が前記貼付基材に向かって裾広がりになったものであることを特徴とする経皮投薬用パッドベース。

4. 前記微細針が生分解性樹脂、または生分解性樹脂と投与薬剤からなる請求項3に記載の経皮投薬用パッドベース。

5. 前記生分解性樹脂がポリ乳酸、または乳酸とグリコール酸の共重合体である請求項4に記載の経皮投薬用パッドベース。

6. 注射針の針部分の外壁が、注射針のシリンジとの接続箇所に向かって裾広がりに太くなったものであることを特徴とする注射針。

図 1

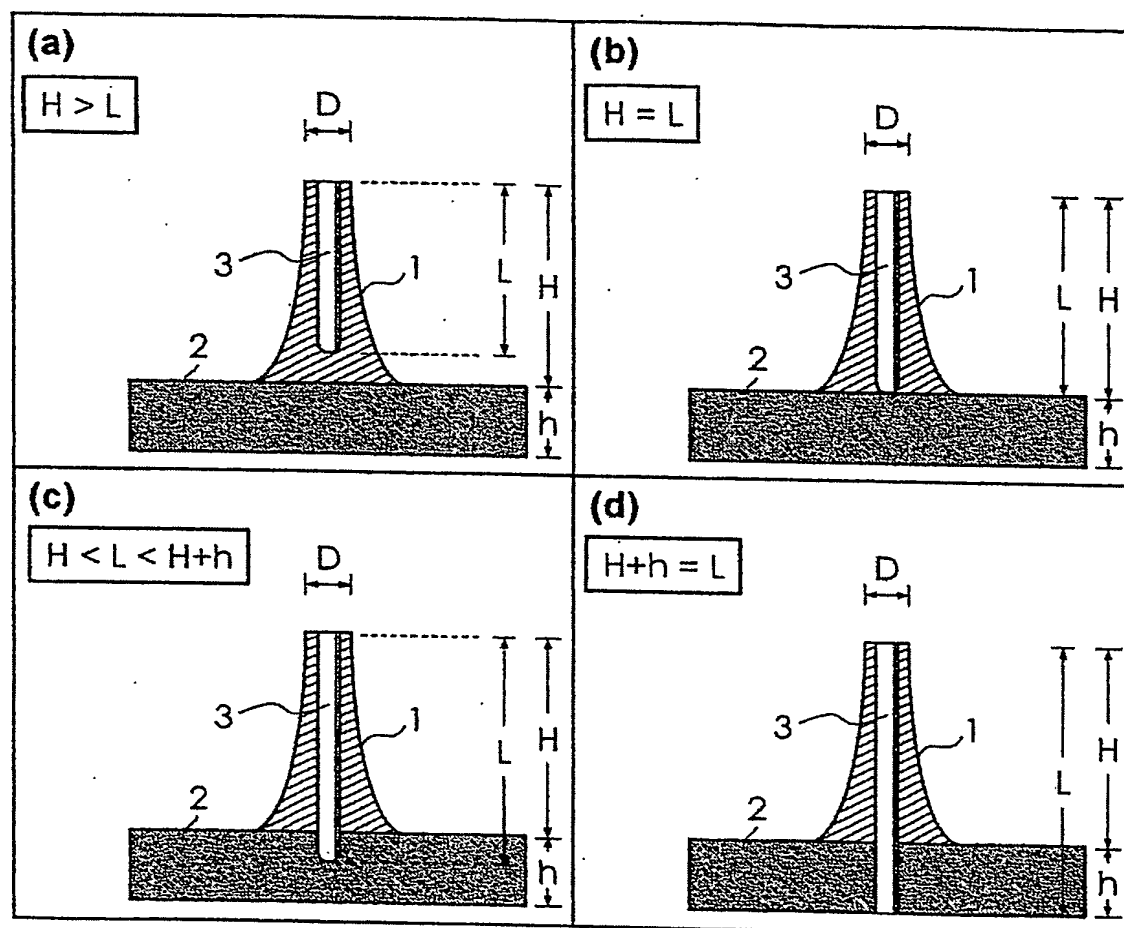


図 2

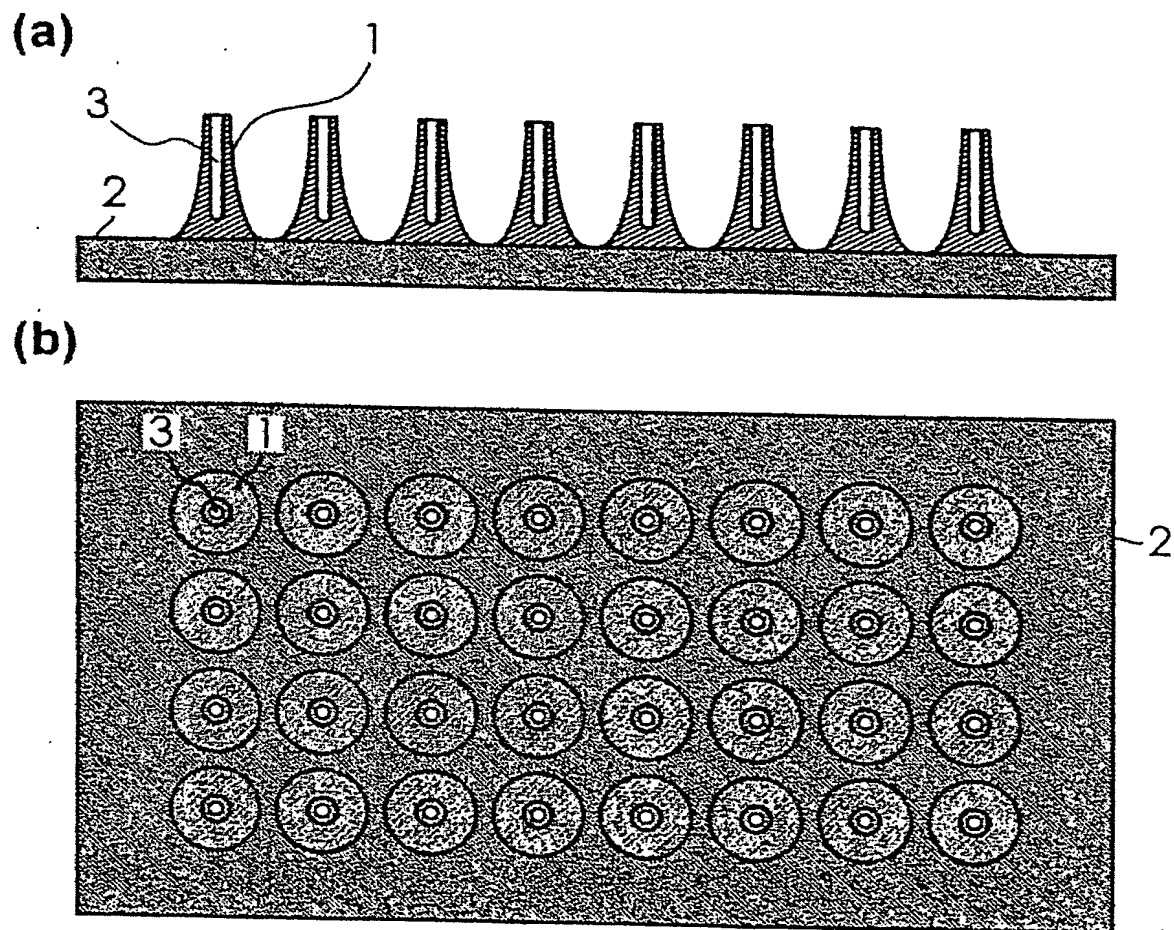
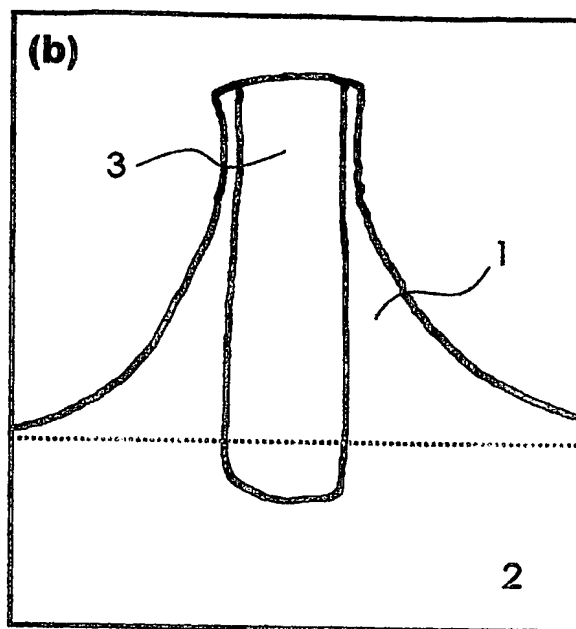
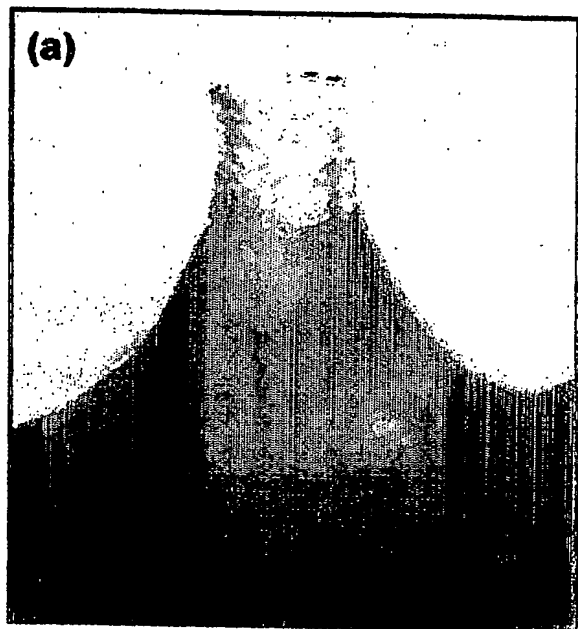


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008514

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61M37/00, A61M5/32, A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	JP 2002-517300 A (Georgia Tech Research Corp.), 18 June, 2002 (18.06.02), Full text; all drawings; Par. No. [0022]; Figs. 2E, 3G, 4D & WO 1999/064580 A1 & US 6334856 B1	1-2 3-5
A X	WO 2002/007813 A1 (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.), 31 January, 2002 (31.01.02), Full text; all drawings; page 7, line 19 to page 8, line 2: Fig. 5A & JP 2004-504120 A	1-2 3-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 September, 2004 (29.09.04)

Date of mailing of the international search report
19 October, 2004 (19.10.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008514

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/0193754 A1 (Steeve T. Cho), 19 December, 2002 (19.12.02), Full text; all drawings	1-2
X	Figs. 3A to 5	3
Y	Full text; all drawings & WO 2002/100474 A2	4-5
X	JP 53-92588 A (Shuichi SAKAI), 14 August, 1978 (14.08.78), Full text; all drawings (Family: none)	6
A	JP 2003-501163 A (The Procter & Gamble Co.), 14 January, 2003 (14.01.03), Full text; all drawings & WO 2000/074766 A1 & US 6565532 B1	1-2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 A61M37/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 A61M37/00, A61M5/32, A61N1/30		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2004年 日本国登録実用新案公報 1994-2004年 日本国実用新案登録公報 1996-2004年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A X	JP 2002-517300 A (ジョージア テック リサーチ コーポレーション) 2002.06.18 全文, 全図 【0022】段落, 第2E図, 第3G図, 第4D図 &WO 1999/064580 A1 &US 6334856 B1	1-2 3-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 29.09.2004	国際調査報告の発送日 19.10.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松永 謙一	3E 2925 電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A X	WO 2002/007813 A1 (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.) 2002. 01. 31 全文, 全図 第7頁, 第19行-第8頁, 第2行, 第5A図 & JP 2004-504120 A	1-2 3-5
A X Y	US 2002/0193754 A1 (Steeve T. Cho) 2002. 12. 19 全文, 全図 第3A-5図 全文, 全図 & WO 2002/100474 A2	1-2 3 4-5
X	JP 53-92588 A (坂井修一) 1978. 08. 14 全文, 全図 (ファミリーなし)	6
A	JP 2003-501163 A (ザ プロクター アンド ギャンブル カンパニー) 2003. 01. 14 全文, 全図 & WO 2000/074766 A1 & US 6565532 B1	1-2